

Title	Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in combination with voglibose increases plasma active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control in diabetic mice
Author(s)	森藤, 雄亮
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59035">https://hdl.handle.net/11094/59035</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【109】	
氏 名	もり とう ゆう すけ 森 藤 雄 亮
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 4 8 2 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 23 年 5 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in combination with voglibose increases plasma active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control in diabetic mice (Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬アログリブチンは、ボグリボースとの併用により糖尿病モデルマウスの血漿活性型 GLP-1 を増加させ血糖コントロールを改善する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮崎 純一 (副査) 教 授 楽木 宏実 教 授 下村伊一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕  
食事に伴い腸管より分泌されるインクレチンの一つである glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は糖依存的なインスリン分泌促進作用、グルカゴン分泌抑制作用、および膵ベータ細胞への保護作用を有し、その活性上昇は抗糖尿病作用を発揮する。一方で、GLP-1 は生体に広範に存在する dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) による切断をうけることによりその活性を失うことから、糖尿病治療薬として DPP-4 阻害薬が臨床使用されている。また、臨床において、GLP-1 の分泌は  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬の投与により影響をうけることが知られている。これまでに DPP-4 阻害薬と  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬の併用効果に関する研究は多くない。今回、我々は DPP-4 選択的阻害薬であるアログリブチン (ALO) および  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボース (VOG) の単独もしくは併用投与が、前糖尿病状態の *db/db* マウスに与える影響を検討した。さらに VOG が DPP-4 および GLP-1 に与える影響を *ob/ob* マウスを用いて検討した。

〔 方法ならびに成績 〕  
すべての試験を通じて、薬物含有餌 (用量表記 %, weight/weight) をマウスに接種させることにより薬物を投与し、検討項目の変化量は対照 *db/db* マウスもしくは対照 *ob/ob* マウスと比較した値を示した。まず、ALO (0.03%) と VOG (0.001%) との併用投与が前糖尿病状態の *db/db* マウスに与える影響を検討した (3-4 週間投与)。反復投与後、VOG 投与群 (VOG 単独および ALO と VOG との併用) で体重が 7-12% 低下した。VOG 投与群で血漿総 glucose-dependent insulintropic

polypeptide (GIP) が 29-30% 低下したのに対し、血漿総 GLP-1 は 1.5-1.6 倍に増加した。この時、AL0 単独で 72%、VOG 単独で 15%、AL0 と VOG との併用で 80% の相対的な血漿 DPP-4 活性の低下が認められ、血漿活性型 GLP-1 が AL0 単独で 4.5 倍、VOG 単独で 1.8 倍、AL0 と VOG との併用で 9.1 倍へと相乗的に増加した。また、AL0 と VOG との併用における血漿インスリン濃度は 3.6 倍となった (AL0 単独, 1.3 倍; VOG 単独, 1.8 倍)。その結果、AL0 と VOG との併用投与で正常レベルの糖化ヘモグロビン、随時血糖、および絶食血糖が維持され、膵インスリン含量は 8.5 倍に増加した (AL0 単独, 1.6 倍; VOG 単独, 3.4 倍)。組織学的な解析の結果、AL0 と VOG とを併用投与したマウスの膵島で正常な  $\alpha/\beta$  細胞の配置、強いインスリン、PDX-1、および GLUT2 の染色が認められた。AL0 と VOG との併用試験において VOG を投与した *db/db* マウスの血漿 DPP-4 活性が低下し、血漿総 GLP-1 および血漿活性型 GLP-1 が増加したことをうけ、次に、VOG が DPP-4 および GLP-1 に与える影響を *ob/ob* マウスを用いて検討した。*In vitro* で検討した結果、VOG に DPP-4 を直接阻害する活性はなかった。一方、VOG を *ob/ob* マウスに 1 日間投与すると血漿 DPP-4 活性に変化はなかったが、活性型 GLP-1 が 1.6-3.4 倍に増加した。VOG を *ob/ob* マウスに 3-4 週間反復投与したところ、血漿 DPP-4 活性が段階的に 40-51% 低下したが、この時、血漿 DPP-4 タンパク濃度も同様に 31-43% 低下した。反復投与した後のマウスの腸管を調べたところ、VOG 投与群で大腸 *Neurod1* と *Gcg* の遺伝子発現が上昇し (それぞれ 1.3-1.4 倍および 2.6-3.1 倍)、腸管下部の GLP-1 含量が 1.4-1.6 倍に増加した。また、反復投与した後の血漿活性型 GLP-1 濃度は 1.9-4.1 倍へと上昇した。一方、本試験において VOG と同程度の血糖低下作用を示した pioglitazone (peroxisome proliferator-activated receptor gamma アゴニスト) には DPP-4 や GLP-1 への効果は認められなかった。

〔 総 括 〕

選択的 DPP-4 阻害薬である AL0 と  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬である VOG を前糖尿病の *db/db* マウスに併用投与した結果、それぞれの単独投与に比較してより強力な膵島の保護効果および糖尿病発症抑制効果が認められた。AL0 と VOG とを組み合わせることにより、相補的もしくは相加的な DPP-4 の低下と GLP-1 分泌の増加に起因する活性型 GLP-1 の上昇が期待でき、糖尿病治療に有用であると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

DPP-4 阻害剤であるアログリプチン (AL0) と  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤であるボグリボース (VOG) はいずれも臨床使用されている。まず、VOG の反復投与が腸管における L 細胞関連遺伝子である *Neurod1* や *Gcg* 発現および腸管下部の GLP-1 含量を増加させることを示した。VOG によって生成される未消化炭水化物が GLP-1 増加に寄与している可能性がある。さらに、VOG の反復投与が血漿 DPP-4 のタンパク濃度を低下させることにより、血漿 DPP-4 活性を低下させることを明らかにした。今後、DPP-4 濃度低下に寄与する仕組みを解明する必要がある。続いて、AL0 と VOG とを併用することにより、DPP-4 活性の低下および活性型 GLP-1 の上昇が増強され、糖尿病の発症が抑制され、膵島が保護されることを示した。AL0 と VOG との併用は、血糖コントロールに加え、活性型 GLP-1 増加にも併用効果があると考えられる。

本研究は、これまでに知られていなかった VOG の DPP-4 および腸管 GLP-1 への作用を明らかにし、さらに AL0 と VOG とを併用することの有用性を示したことから、基礎医学のみならず臨床上也有用な知見である。よって学位の授与に値すると考えられる。